

بررسی تاثیر امپاگلیفلوزین بر شاخص‌های عملکرد کلیوی و میزان هموگلوبین A1c (HbA1c) در بیماران مبتلایه دیابت نوع دو

چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۱۶ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۳/۲۳ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۲۴ آنلاین: ۱۴۰۳/۰۵/۰۱

زمینه و هدف: امپاگلیفلوزین، با کاهش باز جذب کلیوی گلوکز، هیپرگلیسمی را در بیماران مبتلایه دیابت نوع دو کاهش می‌دهد و با پیشرفت کندتر بیماری کلیوی دیابتی مرتبط است. بنابراین هدف از مطالعه حاضر مقایسه پیامدهای کلیوی در بیماران دیابتی نوع دو با و بدون مصرف امپاگلیفلوزین است.

روش بررسی: این پژوهش یک مطالعه مقطعی است که براساس اطلاعات مندرج در پرونده‌های بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های بیمارستان امام خمینی و گلستان اهواز از مهر ۱۴۰۰ تا شهریور ۱۴۰۱ صورت گرفته است. بر این اساس ۱۳۶ نفر فرد مبتلایه دیابت نوع دو، وارد مطالعه شدند. یک گروه بیمارانی که سه ماه امپاگلیفلوزین مصرف کرده‌اند و گروه دیگر بیمارانی که این درمان را دریافت نکرده‌اند. داده‌های بیماران شامل کراتینین سرم، HbA1c، آلبومینوری، وزن، فشارخون، عوارض جانبی، استخراج‌شده و داده‌های بیماران سه و شش ماه پس از دریافت امپاگلیفلوزین جمع‌آوری شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه ۵۶ (۴۱/۲٪) مرد و ۸۰ (۵۸/۸٪) زن بودند. تغییرات eGFR ($P=۰/۰۴۴$) و HbA1c ($P=۰/۰۰۳$)، آلبومینوری ($P=۰/۰۰۱$) طی سه ماه و شش ماه و تغییرات فشارخون سیستولیک ($P=۰/۰۲۰$) طی سه ماه میان گروه دریافت‌کننده امپاگلیفلوزین نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری متفاوت بوده، اما میان دو گروه از نظر تغییرات وزن طی سه ماه و شش ماه ($P=۰/۹۷$) و تغییرات فشارخون سیستولیک طی شش ماه ($P=۰/۱۳$) تفاوت معناداری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: مصرف امپاگلیفلوزین می‌تواند باعث بهبود عملکرد کلیه و کمتر شدن آلبومینوری شود.

کلمات کلیدی: بیماری کلیوی دیابتی، امپاگلیفلوزین، دیابت نوع دو.

فاطمه حیاتی^{۱*}، فریبا طالبی^۲، مریم خمی شوشتری^۳، سید بهمن قادریان^۴، لیلا مرادی^۵، آسیه عارف^۱

۱- گروه داخلی، مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۲- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۳- مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۴- مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

* نویسنده مسئول: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشکده پزشکی، گروه داخلی.

تلفن: ۰۶۱-۳۳۲۰۴۳۰

E-mail: fatemehhayati93@gmail.com

مقدمه

می‌رود این تعداد تا سال ۲۰۴۵ به ۷۸۳ میلیون نفر (۱۲٪) افزایش یابد.^۱ در نتیجه این روند، در برخی از کشورهای جهان به سرعت در حال تبدیل شدن به یک اپیدمی است و انتظار می‌رود تعداد افراد مبتلا در دهه‌های آینده به دلیل افزایش جمعیت سالخورده دو برابر گردیده و در نتیجه بر بار موجود برای ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی به‌ویژه در کشورهای کمتر توسعه‌یافته اضافه شود.^{۲،۳} در ایران، چهارمین دوره‌ی پروژه‌ی ملی بررسی عوامل خطر بیماری‌های غیر

دیابت (Diabetes mellitus, DM) یک اختلال متابولیک مزمن است که امروزه یک چالش عمده بهداشت عمومی، در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه است و شیوع آن در سراسر جهان به‌طور پیوسته در حال افزایش است. در سال ۲۰۲۱، ۵۳۷ میلیون نفر در سراسر جهان (۱۱٪ از جمعیت جهان) مبتلایه دیابت بودند و انتظار

همچنین مقاومت به انسولین را کاهش و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهند.^{۹،۸} در سال‌های اخیر، مهارکننده‌های SGLT2 برای کاهش مرگ‌ومیر قلبی عروقی و کاهش خطر سکتة مغزی و حمله قلبی در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع دو و درمان نارسایی قلبی با کاهش (Ejection Fraction, EF) تایید شده است و در کلیه سبب بهبود نرخ فیلتراسیون گلومرولی (estimated glomerular filtration rate, eGFR) و عملکرد بهتر کلیه و بهبود آلبومینوری شده است.^{۱۰} EF حفظ‌شده و درمان بیماری کلیوی دیابتی (Diabetic kidney disease, DKD)، خطر بستری شدن در بیمارستان را در بیماران دیابت نوع دو و DKD کاهش می‌دهد. انتظار می‌رود که مهارکننده‌های SGLT2 یک درمان موثر برای بیماران دیابتی T2 مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی باشد. با این حال، SGLT2 همچنین با انواعی از عوارض جانبی همراه بوده است، که عوارض جانبی عمده آن شامل کتواسیدوز و عفونت‌های دستگاه تناسلی یا ادراری است.^{۱۱}

استفاده از امپاگلیفلوزین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، از جمله افرادی که در مراحل دوم یا a3 بیماری مزمن کلیوی هستند، با کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله همراه است. این دارو همچنین به کاهش وزن و فشارخون کمک می‌کند، بدون آنکه باعث افزایش ضربان قلب شود.^{۱۲-۱۴} مطالعات نشان داده‌اند که امپاگلیفلوزین می‌تواند فشار داخل گلومرولی را کاهش داده و هایپرفیلتراسیون را در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک بهبود بخشد. این نتایج حاکی از آن است که چنین اثراتی ممکن است به بهبود وضعیت کلیوی بیماران منجر شود.^{۱۵}

بنابراین با توجه به شیوع بالای نوروپاتی دیابتی و اهمیت معرفی داروهای محافظت‌کننده کلیه در این بیماران، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی پتانسیل امپاگلیفلوزین برای کند کردن پیشرفت بیماری کلیوی و بهبود بار کلی پیامدهای بالینی از طریق مقایسه فراوانی پیامدهای کلیوی (میزان آلبومینوری، عملکرد کلیه) در بیماران دیابتی نوع دو در دو گروه با مصرف و بدون مصرف امپاگلیفلوزین انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه به صورت یک مطالعه توصیفی-تحلیلی از نوع مقطعی طراحی شده و با استفاده از روش نمونه‌گیری آسان و هدفمند

واگیر در سال ۲۰۱۱ (SuRFNCD-2011) شیوع ملی دیابت را ۱۱/۴٪ از جمعیت بزرگسال در ایران برآورد کرد که نشان‌دهنده افزایش ۳۵٪ نسبت به گزارش سال ۲۰۰۵ بود. این به دنبال دو برابر شدن میزان دیابت بین سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۷ در کشور بود. در حالی که در سال ۲۰۱۱ حدود ۴/۵ میلیون نفر بزرگسال در ایران با دیابت زندگی می‌کردند و بیش از یک چهارم این جمعیت قبلاً تشخیص داده نشده بودند.

برآورد شده است که تا سال ۲۰۳۰، تعداد مبتلایان به دیابت در ایران به ۹/۲ میلیون نفر برسد. این روند افزایشی و چشمگیر در شیوع دیابت، گویای بار سنگین این بیماری در کشور است، به‌ویژه با توجه به پیامدها و عوارض ناشی از آن.^۴

شایعترین انواع دیابت شامل دیابت نوع دو و دیابت نوع یک هستند. دیابت نوع دو یک بیماری متابولیک مزمن و پیچیده به شمار می‌رود که با هیپرگلیسمی مزمن همراه است. این وضعیت به دلیل مقاومت به انسولین یا کاهش ترشح انسولین رخ می‌دهد و می‌تواند به عوارض جدی یا حتی مرگ منجر شود.^۵

دیابت نوع دو ۹۱٪-۸۷٪ بار جهانی دیابت را تشکیل می‌دهد و شایع‌ترین علت عوارض کلیوی به حساب می‌آید^۶ که با کاهش سریع عملکرد کلیه و ایجاد بیماری مزمن کلیه (Chronic kidney disease, CKD) مرتبط است که این امر به دلیل خود دیابت و یا شرایط همراه آن مانند فشارخون بالا، دیس لیپیدی، چاقی، آسیب حاد کلیوی (Acute kidney injury, AKI) است که در نهایت می‌تواند منجر به افزایش خطر نارسایی کلیه، حوادث حاد قلبی عروقی، نارسایی قلبی و مرگ‌ومیر زودرس شود.^۶ ماکروآلبومینوری به‌عنوان یکی از نشانه‌های تشخیصی دیابت مورد توجه قرار گرفته و اغلب از آن با عنوان نوروپاتی دیابتی (Diabetic nephropathy, DN) یاد می‌شود.^۷ مهارکننده‌های کوترانسپورتر سدیم-گلوکز-دو (Sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2) داروهای خوراکی هستند که برای کاهش هیپرگلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو استفاده می‌شوند، از جمله امپاگلیفلوزین، ارتوگلیفلوزین، داپاگلیفلوزین و کاناگلیفلوزین. مهارکننده‌های SGLT2 دفع گلوکز ادراری را افزایش می‌دهند تا باز جذب کلیوی گلوکز فیلتر شده را کاهش دهند و آستانه کلیوی برای گلوکز را کاهش دهند. مهارکننده‌های SGLT2 به‌جای تحریک آزادسازی انسولین، عملکرد سلول‌های β را بهبود می‌بخشند،

ادرازی، هیپوگلیسمی، کتواسیدوز دیابتی ثبت شد. در مطالعه حاضر جهت تحلیل داده‌ها از نرم افزار آماری SPSS software, version 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) استفاده شد.

توصیف داده‌های کمی دارای توزیع نرمال با میانگین و انحراف معیار و داده‌های کمی بدون توزیع نرمال با میانه و محدوده بین چارکی انجام شد.

جهت تعیین ارتباط میان متغیرها از آزمون T-test استفاده شد. این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز (IR.AJUMS.HGOLESTAN.REC.1401.004) قرار گرفت. همچنین ملاحظات اخلاقی شامل توضیح اهداف تحقیق، رضایت آگاهانه جهت شرکت در مطالعه، مشارکت داوطلبانه و حفظ محرمانگی اطلاعات شخصی و امانتداری در استفاده از داده‌ها مورد توجه قرار گرفت.

یافته‌ها

براساس یافته‌های مطالعه در گروه مصرف کننده ۵۷/۴٪ و در گروه کنترل ۶۰/۳٪ از بیماران زن بودند و میانگین سنی بیماران در هر دو گروه ۵۷/۱±۱۰/۵۶ سال و میانگین مدت زمان ابتلا به دیابت در هر دو گروه ۸/۵۲±۷/۱۶ سال بود. و بین دو گروه مصرف کننده و کنترل از لحاظ سن ($P=0/056$)، جنس ($P=0/727$) و مدت ابتلا به دیابت ($P=0/727$) تفاوت معناداری مشاهده نشد (جدول ۱).

مطابق تغییرات eGFR، HbA1C، آلبومینوری طی سه ماه و شش ماه و تغییرات فشارخون سیستمیک طی سه ماه میان گروه دریافت کننده امپاگلیفلوزین و گروه کنترل تفاوت معناداری داشت. اما میان دو گروه از نظر تغییرات وزن طی سه ماه و شش ماه و تغییرات فشارخون سیستمیک طی شش ماه تفاوت معناداری مشاهده نشد (جدول ۲).

طبق نتایج جدول ۳، تغییرات eGFR در بیماران با HbA1C کمتر یا مساوی ۷٪ میان گروه دریافت کننده امپاگلیفلوزین با گروه کنترل، تفاوت آماری معناداری نداشت اما در بیماران با HbA1C بزرگتر از ۷٪ میان گروه دریافت کننده امپاگلیفلوزین با گروه کنترل، در طی شش ماه تفاوت معناداری داشت، به طوری که در گروه امپاگلیفلوزین با افزایش بیشتری همراه بود.

بر روی ۱۳۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو که در بازه زمانی مهر ۱۴۰۰ تا شهریور ۱۴۰۱ به کلینیک بیمارستان‌های گلستان و امام خمینی اهواز مراجعه کرده بودند، انجام گرفته است. در این مطالعه بیماران براساس معیارهای ورود که شامل، سن بالاتر از ۱۸ سال، ابتلا به دیابت نوع دو (HbA1C کوچکتر یا مساوی ۹)، eGFR بین ۳۰ و ۶۰ میلی لیتر در دقیقه در ۱/۷۳ مترمربع و مصرف امپاگلیفلوزین بیشتر و مساوی سه ماه، نسبت آلبومین به کراتینین ادرازی بیش از ۳۰ میلی گرم و رضایت جهت شرکت در مطالعه انتخاب و سپس براساس شیوه تصادفی ساده به دو گروه مصرف کننده امپاگلیفلوزین و کنترل (عدم مصرف) تقسیم شدند. تعداد نمونه با استناد به مطالعات گذشته^{۱۶، ۱۷} و با احتساب $\alpha=0/05$ و توان آزمون ۹۰٪ در هر گروه مصرف کننده امپاگلیفلوزین و کنترل ۶۸ نفر برآورد شد.

معیارهای خروج شامل عدم مراجعه بیماران به درمانگاه جهت پیگیری در طی مطالعه، پروتیینوری به دلیل گلوومولونفریت، دیابت نوع یک، واژینیت، UTI و نارسایی کبد براساس شرح حال است. در ابتدای مطالعه، براساس چک لیست اطلاعات لازم از جمله کراتینین سرم، HbA1C، آلبومینوری، وزن، فشارخون، عوارض جانبی از پرونده بیمار استخراج شده و در چک لیست وارد شده و همچنین پرونده‌ی بیماران گروه مصرف کننده امپاگلیفلوزین و کنترل سه ماه و شش ماه پس از دریافت امپاگلیفلوزین مورد بررسی قرار گرفت.

سپس پیامدهای میکروواسکولار کلیوی شامل میزان آلبومینوری (نسبت آلبومین به کراتینین ادرازی بیش از ۳۰ میلی گرم) و وزن و eGFR بیماران با و بدون مصرف امپاگلیفلوزین تعیین و ثبت شد. eGFR افراد بالای ۱۸ سال با بهره‌گیری از معادله اصلاح رژیم غذایی در بیماری‌های کلیوی محاسبه شد.

برای محاسبه eGFR با استفاده از معادله MDRD از کراتینین سرم استفاده شد. کراتینین سرم و نسبت آلبومین به کراتینین ادرازی توسط آزمایشگاه مرکزی با استفاده از روش‌های استاندارد اندازه‌گیری شد. غلظت کراتینین سرم و ادرازی به وسیله روش ژافه و با استفاده از دستگاه آنالیزر هیتاچی ۷۰۵ (Germany Mannheim Boehringer) که برای ثبت کردن میانگین جذب ۲۰ در فاصله ۱۴۰-۶۰ پس از شروع واکنش تنظیم شده بود، تعیین شد. میزان جذب شیمیایی در طول موج‌های اولیه و ثانویه (۵۵۰/۵۷۰ nm) اندازه گرفته گردید. همچنین فراوانی وقوع عوارض جانبی شامل عفونت

جدول ۱: مشخصات اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران در دو گروه مطالعه

P	مقدار			متغیر
	کل بیماران (۱۳۶ نفر)	کنترل (۶۸ نفر)	امپاگلیفلوزین (۶۸ نفر)	
۰/۰۵۶	۵۷/۷۱±۱۰/۵۶	۵۹/۴۴±۱۰/۱۳	۵۵/۹۸±۱۰/۷۷	سن بیماران (سال)
۰/۷۲۷	۸/۵۲±۷/۱۶	۸/۱۹±۷/۱۹	۸/۸۶±۷/۱۶	مدت زمان ابتلا به دیابت (سال)
۰/۷۲۷	۵۶ نفر (٪۴۱/۲)	۲۷ نفر (٪۳۹/۷)	۲۹ نفر (٪۴۲/۶)	مرد
	۸۰ نفر (٪۵۸/۸)	۴۱ نفر (٪۶۰/۳)	۳۹ نفر (٪۵۷/۴)	زن

T-test, Significant at the P<0.05 level

جدول ۲: مقایسه تغییرات eGFR، HbA1C، آلبومینوری، فشارخون سیستولیک و وزن میان گروه دریافت کننده امپاگلیفلوزین و گروه کنترل

P	میانگین		انحراف معیار		متغیر
	کنترل	امپاگلیفلوزین	کنترل	امپاگلیفلوزین	
۰/۰۴۴	۱۰/۶۷	۱۲/۶۳	۷/۳۴	۱۳/۳۹	تغییرات eGFR طی سه ماه (برحسب ml/min به ازای ۱/۷۳ مترمربع سطح بدن)
۰/۰۰۳	۵/۱۳	۵/۲۸	۱/۲۱	۳/۰۳۹	تغییرات eGFR طی شش ماه (برحسب ml/min به ازای ۱/۷۳ مترمربع سطح بدن)
۰/۰۱۴	۰/۳۸	۰/۵۲	۰/۱۰	۰/۰۹۱	تغییرات HbA1C طی سه ماه (برحسب میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۰۱۴	۰/۷۶	۱/۰۵	۰/۱۱	۰/۲۸	تغییرات HbA1C طی شش ماه (برحسب میلی گرم بر دسی لیتر)
<۰/۰۰۱	۴۵/۹۱	۳۴/۷۴	۳۶/۰۰	۲۳/۷۳	تغییرات آلبومینوری طی سه ماه (برحسب mg)
<۰/۰۰۱	۲۲/۹۵	۱۷/۳۷	۱۹/۰۰	۱۰/۸۶	تغییرات آلبومینوری طی شش ماه (برحسب mg)
۰/۰۲۰	۷/۱۱	۷/۷۸	۱/۱۸	۴/۱۹	تغییرات فشار خون سیستولیک طی سه ماه (برحسب mmHg)
۰/۱۳۸	۱۴/۲۲	۱۰/۷۹	۲/۹۴	۶/۱۷	تغییرات فشارخون سیستولیک طی شش ماه (برحسب mmHg)
۰/۹۷	۲/۴۶	۱/۹۰	۰/۲۵	۰/۳۸	تغییرات وزن طی سه ماه (برحسب کیلوگرم)
۰/۹۷	۱/۲۳	۰/۹۵	۰/۲۲	۰/۰۹	تغییرات وزن طی شش ماه (برحسب کیلوگرم)

T-test, Significant at the P<0.05 level

جدول ۳: مقایسه تغییرات eGFR در بیماران با HbA1C کوچکتر مساوی یا بزرگتر ۷٪ میان گروه دریافت کننده امپاگلیفلوزین با گروه کنترل

P	میانگین		انحراف معیار		متغیر
	کنترل	امپاگلیفلوزین	کنترل	امپاگلیفلوزین	
تغییرات eGFR در بیماران با HbA1C کوچکتر مساوی ۷٪					
۰/۲۸۲	۶/۱۶	۷/۷۲	-۰/۴۸	۲/۰۴	تغییرات eGFR طی سه ماه (برحسب ml/min به ازای ۱/۷۳ مترمربع سطح بدن)
۰/۲۰۵	۱۱/۸۹	۱۴/۷۸	۴/۱۷	۹/۹۱	تغییرات eGFR طی شش ماه (برحسب ml/min به ازای ۱/۷۳ مترمربع سطح بدن)
تغییرات eGFR در بیماران با HbA1C بزرگتر از ۷٪					
۰/۱۱۳	۴/۵۱	۴/۳۳	۱/۹۲	۳/۳۴	تغییرات eGFR طی سه ماه (برحسب ml/min به ازای ۱/۷۳ مترمربع سطح بدن)
۰/۰۱۰	۹/۹۶	۱۱/۸۴	۸/۶۶	۱۴/۴۶	تغییرات eGFR طی شش ماه (برحسب ml/min به ازای ۱/۷۳ مترمربع سطح بدن)

T-test, Significant at the P<0.05 level

کنترل، در طی سه ماه و شش ماه تفاوت معناداری نداشت (جدول ۴).

طبق نتایج جدول ۵ تغییرات وزن در بیماران با HbA1C کمتر یا مساوی ۷٪ و بزرگتر از ۷٪ میان گروه دریافت کننده امپاگلیفلوزین با گروه کنترل، در طی سه ماه و شش ماه تفاوت معناداری نداشت.

مطابق تغییرات فشارخون سیستولیک در بیماران با HbA1C کوچکتر مساوی ۷٪ میان گروه دریافت کننده امپاگلیفلوزین با گروه کنترل، در طی سه ماه و شش ماه تفاوت معناداری داشت. به طوری که در گروه امپاگلیفلوزین با کاهش بیشتری همراه بود اما در بیماران با HbA1C بزرگتر از ۷٪ میان گروه دریافت کننده امپاگلیفلوزین با گروه

جدول ۴: مقایسه تغییرات فشارخون سیستولیک در بیماران با HbA1C کوچکتر یا بزرگتر از ۷٪ میان گروه دریافت کننده امپاگلیفلوزین با گروه کنترل

متغیر	تغییرات فشارخون سیستولیک در بیماران با HbA1C کوچکتر از ۷٪			
	میانگین		انحراف معیار	
	امپاگلیفلوزین	کنترل	امپاگلیفلوزین	کنترل
تغییرات فشارخون سیستولیک طی سه ماه (برحسب mmHg)	-۷/۵۲	۰/۲۹	۹/۶۵	۷/۴۳
تغییرات eGFR طی شش ماه (برحسب ml/min به ازای ۱/۷۳ مترمربع سطح بدن)	-۹/۳۷	۰	۱۰/۶۲	۱۴/۸۶
تغییرات فشارخون سیستولیک طی سه ماه (برحسب mmHg)	-۳/۱۷	-۱/۱۷	۶/۸۹	۶/۹۶
تغییرات فشارخون سیستولیک طی شش ماه (برحسب mmHg)	-۵/۱۹	-۴/۱۶	۱۰/۷۵	۱۳/۹۲

T-test, Significant at the P<0.05 level

جدول ۵: مقایسه تغییرات وزن در بیماران با HbA1C کوچکتر یا بزرگتر از ۷٪ میان گروه دریافت کننده امپاگلیفلوزین با گروه کنترل

متغیر	تغییرات وزن در بیماران با HbA1C کوچکتر از ۷٪			
	میانگین		انحراف معیار	
	امپاگلیفلوزین	کنترل	امپاگلیفلوزین	کنترل
تغییرات وزن طی سه ماه (برحسب کیلوگرم)	-۰/۲۷	-۰/۰۲	۰/۴۶	۰/۹۷
تغییرات وزن طی شش ماه (برحسب کیلوگرم)	-۰/۷۵	-۰/۲۵	۰/۹۳	۱/۹۴
تغییرات وزن در بیماران با HbA1C بزرگتر از ۷٪				
تغییرات وزن طی سه ماه (برحسب کیلوگرم)	-۰/۰۳	۰/۳۲	۱/۰۵	۱/۳۲
تغییرات وزن طی شش ماه (برحسب کیلوگرم)	-۰/۲۶	-۰/۴۵	۲/۱۱	۲/۶۴

T-test, Significant at the P<0.05 level

جدول ۶: مقایسه عوارض جانبی میان دو گروه مطالعه

نوع عارضه	امپاگلیفلوزین	کنترل
عفونت ادراری	۳ نفر (۴/۴٪)	۱ نفر (۱/۵٪)
کتواسیدوز دیابتی	۳ نفر (۴/۴٪)	۴ نفر (۵/۹٪)
هایپوگلیسمی	۵ نفر (۷/۴٪)	۴ نفر (۵/۹٪)

T-test, Significant at the P<0.05 level

بحث

بیماری‌های زمینه‌ای، تفاوت‌هایی در اثر محافظتی کلیوی وجود دارد.^{۲۲}

در مطالعه حاضر امپاگلیفلوزین نسبت به گروه کنترل توانست به‌طور معناداری HbA1c را کاهش دهد. این یافته با نتایج مطالعات صورت گرفته در این زمینه قابل‌مقایسه است.

در مطالعه حاضر گرچه در گروه امپاگلیفلوزین نسبت به گروه کنترل کاهش بیشتری در فشارخون و وزن بدن مشاهده شد، اما این تفاوت معنادار نبود. اما تفاوت معناداری در کاهش HbA1c مشاهده شد. یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج حاصل از تحقیقات پیشین قابل‌مقایسه است.

به‌عنوان مثال در مطالعه Toyama و همکاران مشاهده شد که در بیماران مبتلا به T2DM و CKD، مهارکننده‌های SGLT2، HbA1c، فشارخون و وزن بدن را به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل کاهش می‌دهند.^{۲۰}

Kelly و همکاران نیز بیان کردند که مهارکننده‌های SGLT2 در کاهش هموگلوبین A1c و گلوکز پلاسمای ناشتا در مقایسه با دارونما موثر هستند. علت این که این تفاوت در مطالعه حاضر در رابطه با فشارخون و وزن بدن معنادار نبود، ممکن است به دلیل حجم نمونه کم باشد.^{۲۱}

نتیجه‌گیری، در این مطالعه، امپاگلیفلوزین توانست عملکرد کلیه را بهبود بخشد و آلبومینوری را در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی و دیابت نوع دو کاهش دهد. همچنین این دارو به کاهش فشارخون در بازه زمانی شش ماه کمک کرده اما تاثیر معناداری بر وزن بیماران و فشارخون در دوره سه ماهه نشان نداد. علاوه بر این، همراهی با عوارض جانبی قابل توجه بیشتری نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان نامه تحت عنوان "مقایسه فراوانی پیامدهای کلیوی (میزان آلبومینوری، عملکرد کلیه) در بیماران دیابتی نوع دو در دو گروه با مصرف بیش از سه ماه امپاگلیفلوزین و بدون مصرف امپاگلیفلوزین در سال‌های ۱۴۰۱-۱۴۰۰ در درمانگاه‌های بیمارستان‌های امام خمینی و گلستان شهر اهواز" در مقطع تخصص در سال ۱۴۰۰ و کد CRD-0101 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز اجرا شده است.

در مطالعه حاضر امپاگلیفلوزین نسبت به گروه کنترل توانست به‌طور معناداری آلبومینوری را کاهش دهد. این یافته با نتایج مطالعات مشابه همخوانی دارد. در مطالعه Yu و همکاران مهارکننده‌های SGLT2 توانست (Urine albumin/creatinine ratio, UACR) را به‌طور معناداری کاهش دهد.^{۱۸}

در یک مطالعه‌ی مروری توسط Feng و همکاران نیز مشخص شد که مهارکننده‌های SGLT2 سطح UACR را در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو کاهش می‌دهند.^{۱۹}

مطالعه Toyama و همکاران نیز به نتایج مشابهی دست یافت.^{۲۰} Kelly و همکاران نیز بیان کردند مهارکننده‌های SGLT2 با کاهش قابل توجه آلبومینوری و کاهش خطر پیشرفت آلبومینوری مرتبط هستند. به عبارت دیگر این درمان می‌تواند به‌طور موثری UACR را در مبتلایان به T2DM با CKD کاهش دهد.^{۲۱} با این حال Wanner و همکاران بیان کردند که تفاوت معناداری میان مصرف کنندگان امپاگلیفلوزین و غیرمصرف کنندگان، در میزان بروز آلبومینوری وجود ندارد. علت این اختلاف در نتایج می‌تواند ناشی از تفاوت در ویژگی‌های پایه جامعه مورد مطالعه باشد.^{۱۵}

در مطالعه حاضر امپاگلیفلوزین نسبت به گروه کنترل توانست به‌طور معناداری eGFR را تغییر دهد. این یافته با نتایج مطالعات صورت گرفته در این زمینه قابل‌مقایسه است. در مطالعه Yu و همکاران مهارکننده‌های SGLT2 با تغییر قابل توجهی در eGFR در بیماران دیابتی نوع دو مبتلا به CKD همراه نبوده است.^{۱۸} در مطالعه Feng و همکاران نیز مشخص شد که مهارکننده‌های SGLT2 تاثیر معناداری بر سطوح eGFR نداشتند.^{۱۹} مطالعه Toyama و همکاران نیز به نتایج مشابهی دست یافت.^{۲۰} Kelly و همکاران نیز بیان کردند که کاهش اندکی در eGFR مدت کوتاهی پس از شروع درمان با مهارکننده‌های SGLT2 مشاهده می‌شود، اما پس از قطع به سطح اولیه باز می‌گردد.^{۲۱}

چنانچه در مطالعه Li و همکاران مشخص شد که مهارکننده‌های SGLT2 به‌طور قابل توجهی خطر پیامد اولیه را در بیماران CKD کاهش می‌دهند. با این حال، برای بیماران با ویژگی‌های مختلف و

References

- Hoogeveen EK. The epidemiology of diabetic kidney disease. *Kidney and Dialysis* 2022;2(3):433-42.
- Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Advances in chronic kidney disease* 2018;25(2):121-32.
- Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman medical journal* 2012;27(4):269.
- Esteghamati A, Larijani B, Aghajani MH, Ghaemi F, Kermanchi J, Shahrami A, et al. Diabetes in Iran: prospective analysis from first nationwide diabetes report of National Program for Prevention and Control of Diabetes (NPPCD-2016). *Scientific reports* 2017;7(1):13461.
- Taylor SI, Yazdi ZS, Beitelshes AL. Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation* 2021;131(2).
- Hadjadj S, Cooper ME, Steubl D, Petrini M, Hantel S, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Rapid Kidney Function Decline Incidence in Type 2 Diabetes: An Exploratory Analysis From the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Kidney Medicine* 2023:100783.
- Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B, Koitka-Weber A, Mattheus M, George JT, et al. Consistent effects of empagliflozin on cardiovascular and kidney outcomes irrespective of diabetic kidney disease categories: Insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2020;22(12):2335-47.
- Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nature medicine* 2015;21(5):512-7.
- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZ, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA cardiology* 2021;6(2):148-58.
- Khoo CM, Deerochanawong C, Chan SP, Matawaran B, Sheu WHH, Chan J, et al. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in Asian patients with type 2 diabetes and kidney disease: An Asian perspective and expert recommendations. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2021;23(2):299-317.
- Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Caruso P, Esposito K. Sodium-glucose transporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications of type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2021;20:1-10.
- Häring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes care* 2013;36(11):3396-404.
- Häring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes care* 2014;37(6):1650-9.
- Barnett AH, Mithal A, Manasse J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *lancet Diabetes & endocrinology* 2014;2(5):369-84.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016;375(4):323-34.
- Malehi S, Jalali Far MA. Effect of raisin consumption on some coagulation factors and total serum antioxidant capacity in hyperlipidemic patients: A randomized clinical controlled trial. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2017;19(1):50-60.
- Golzarand M, Bahadoran Z, Hosseinpour-Niazi S, Mirzaee S, Azizi F, Mirmiran P. Effect of Ardeh on components of metabolic syndrome in type 2 diabetic patients :a randomized clinical trial. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2013;15(4):333-9.
- Yu B, Dong C, Hu Z, Liu B. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2021;100(8)
- Feng C, Wu M, Chen Z, Yu X, Nie Z, Zhao Y, et al. Effect of SGLT2 inhibitor on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Urology and Nephrology* 2019;51:655-69.
- Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2019;21(5):1237-50.
- Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgraduate medicine* 2019;131(1):31-42.
- Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Frontiers in Medicine* 2021;8:728089.

Investigating the effect of empagliflozin on renal function index and the level of hemoglobin A1c (HbA1c) in patients with type 2 diabetes

Fatemeh Hayati M.D.^{1*}
Fariba Talebi M.D.²
Maryam Khombi Shooshtari Ph.D.³
Seyed Bahman Qaderian M.D.⁴
Leila Moradi M.D.⁴
Asieh Aref M.D.¹

1- Department of Internal Medicine, Chronic Renal Failure Research Center, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2- Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

3- Chronic Renal Failure Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

4- Diabetic Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

* Corresponding author: Department of Internal Medicine, Chronic Renal Failure Research Center, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel: +98-61-33204530
E-mail: fatemehhayati93@gmail.com

Abstract

Received: 05 Jun. 2024 Revised: 12 Jun. 2024 Accepted: 14 Jul. 2024 Available online: 22 Jul. 2024

Background: Diabetic kidney disease is a common complication of diabetes and the most common cause of end-stage kidney disease worldwide. Empagliflozin is associated with slower progression of kidney disease and a lower incidence of kidney complications. So, the aim of the study is to compare renal outcomes in type 2 diabetic patients with and without empagliflozin.

Methods: This research is a cross-sectional study based on the information contained in the files of patients referred to Imam Khomeini and Golestan hospitals in Ahvaz in 1400-1401. Inclusion criteria included age over 18 years, type 2 diabetes, HbA1c less than or equal to 9, GFR between 30 and 60 ml/min/1.73 m², use of empagliflozin for more than or equal to three months, and urinary albumin to creatinine ratio greater than 30 mg/dL. Exclusion criteria included patients not attending the clinic for follow-up during the study, proteinuria due to glomerulonephritis, type 1 diabetes, vaginitis, UTI, and liver failure based on history.

Based on this, 136 people with type 2 diabetes were included in the study and were randomly divided into two drug and control groups, one group of patients who took empagliflozin for three months and the other group of patients who did not receive this treatment. Patient data, including serum creatinine, HbA1c, albuminuria, weight, blood pressure, side effects, were extracted and then the patients' data were collected three and six months after receiving empagliflozin. Data analysis was done with descriptive and analytical statistics.

Results: In this study, 56 (41.2%) were male and 80 (58.8%) were female. Changes in eGFR (P=0.044) and (P=0.003), HbA1c (P=0.014), albuminuria (P=0.001) during 3 months and 6 months, and changes in systolic blood pressure (0.020) during 3 months between the empagliflozin group were significantly different compared to the control group. However, there was no significant difference between the two groups in terms of weight changes during 3 months and 6 months (P=0.97) and changes in systolic blood pressure during 6 months (P=0.13).

Conclusion: Using empagliflozin can improve kidney function and reduce albuminuria.

Keywords: diabetic kidney disease, empagliflozin, type 2 diabetes mellitus.